

22 MAR 2004



CT/FR03/02781

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

REC'D 04 FEB 2004

WIPO

PCT

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

01 DEC. 2003

Fait à Paris, le _____

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 540 W / 2E0899

REMISE DES RECES DATE 23 SEPT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 23 SEP. 2002 N° 0211731		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE ANDRIEU Isabelle Direction de la Propriété Industrielle RHODIA SERVICES 40, rue de la Haie-Coq 93306 AUBERVILLIERS CEDEX	
Vos références pour ce dossier (facultatif) IA / R 02129			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen		N° _____ Date ____/____/____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) PROCÉDE DE PRÉPARATION DIASTEREOSELECTIF D'OLEFINES PAR LA REACTION D'HORNER-WADSWORTH-EMMONS COMPRENANT UN AJOUT D'UN AGENT SEQUESTRENT TRIS-(POLYOXAALKYL)-AMINE			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		RHODIA CONSUMER SPECIALTIES LIMITED	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Adresse	Rue	Oak House Reeds Crescent	
	Code postal et ville	WATFORD WD24 4QP	
Pays		ROYAUME-UNI	
Nationalité		BRITANNIQUE	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

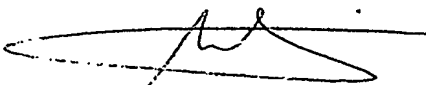


BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES RECHERCHES	22 SEPT 2002
DATE	75 INPI PARIS
LIEU	0211731
N° D'ENREGISTREMENT	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

03 540 17 260959

Vos références pour ce dossier : (facultatif)		IA / R 02129	
MANDATAIRE			
Nom		ANDRIEU	
Prénom		Isabelle	
Cabinet ou Société		RHODIA SERVICES	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		11/02/1998	
Adresse	Rue	40, rue de la Haie-Coq	
	Code postal et ville	93306	AUBERVILLIERS CEDEX
N° de téléphone (facultatif)		01 53 56 54 24	
N° de télécopie (facultatif)		01 53 56 54 10	
Adresse électronique (facultatif)			
INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)  ANDRIEU Isabelle		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

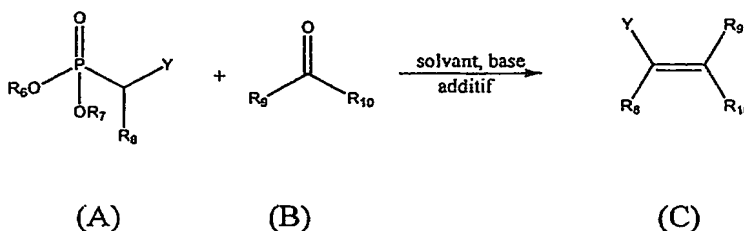
La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**Procédé de préparation diastéréosélectif d'oléfines par la réaction
d'Horner-Wadsworth-Emmons comprenant un ajout d'un agent
séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine**

5

La présente invention concerne un procédé de préparation diastéréosélectif d'oléfines par la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons consistant à faire réagir à basse
10 température un phosphonate sur un dérivé carbonylé en présence d'une base dans un solvant approprié.

La réaction mise en jeu est la suivante :



15 Le composé carbonylé (B) peut-être un aldéhyde ou une cétone, avec la condition que R₉ soit prioritaire par rapport à R₁₀ selon les règles de Cahn Ingold et Prelog. Ces dernières sont décrites par exemple dans le livre intitulé « Advanced Organic Chemistry » Reactions, Mechanisms, and Structure, third edition, Jerry March, John Wiley & sons, 1985 dont le contenu des pages 96 à 112 est incorporé par référence.

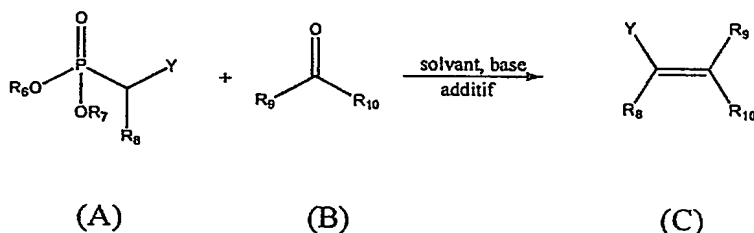
20 Il est connu de Tetrahedron Letters, Vol. 24, N°41, pages 4405-4408, 1983 d'utiliser dans cette réaction cinq équivalents d'un complexant macrocyclique de type éther-couronne particulier, la 18-couronne-6 (18C6) pour améliorer la diastéréosélectivité de l'oléfine (C) obtenue.

Cependant cet éther-couronne présente l'inconvénient d'être coûteux, toxique et néfaste
25 pour l'environnement. Le besoin existait de trouver un autre moyen d'améliorer la diastéréosélectivité de l'oléfine obtenue sans utiliser cet éther-couronne.

La Demanderesse vient de découvrir que, de manière inattendue, l'utilisation d'une tris-(polyoxaalkyl)-amine permet d'améliorer la diastéréosélectivité dans la réaction

d'Horner-Wadsworth-Emmons à des taux comparables à ceux obtenus avec la 18-couronne-6.

Ainsi, la présente invention a pour objet un procédé de préparation diastéréosélectif d'oléfines (C) par la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons consistant à faire réagir à basse température un phosphonate (A) sur un dérivé carbonylé (B) en présence d'une base dans un solvant approprié,



dans laquelle les composés (A) (B) et (C) sont tels que :

Y représente un groupe électroattracteur connu par l'homme de l'art et choisi de manière à ne pas perturber la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons. Parmi ces groupes, on peut citer notamment :

- CO₂R
- CN,
- C(O)R,
- SR,
- S(O)R,
- S(O)₂R,
- C(O)NRR',
- N=CRR',
- P(O)OROR'

avec R et R' tels que définis ci-dessous,

R₆, R₇, pris indépendamment peuvent être identiques ou différents et représentent :

- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- un radical cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique, ayant de 4 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes;

- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique éventuellement substitué par des hétéroatomes dans la partie aliphatique et/ou la partie cyclique ;

R₁₀, R et R' pris indépendamment peuvent être identiques ou différents et représentent :

- 5 - un atome d'hydrogène ;
- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- un radical cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique, ayant de 4 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- 10 - un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique éventuellement substitué par des hétéroatomes dans la partie aliphatique et/ou la partie cyclique ;

- 15 R₆, R₇, R et R' peuvent également être pris ensembles pour former un cycle saturé, insaturé ou aromatique comprenant éventuellement des hétéroatomes ;

R₈ représente un radical choisi parmi :

- R,
 - un atome d'halogène,
 - 20 -OR,
 - NRR',
- avec R et R' tels que définis ci-dessus,

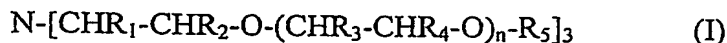
R₉ représente un radical choisi parmi :

- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- 25 - un radical cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique, ayant de 4 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique éventuellement substitué par des hétéroatomes dans la
- 30 partie aliphatique et/ou la partie cyclique ;

avec la condition que R₉ soit prioritaire par rapport à R₁₀ selon les règles de Cahn Ingold et Prelog,

caractérisé en ce qu'on ajoute dans le milieu réactionnel dans une quantité efficace pour augmenter la diastéréosélectivité de l'oléfine (C) un agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) :

5



dans laquelle,

n est un nombre entier compris entre 0 et 10 ;

10 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ peuvent être identiques ou différents, et représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, un radical phényle ou un radical de formule $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\Phi$, ou $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}-\Phi$, avec m étant un nombre entier compris entre 1 et 12 et Φ étant un radical

15 phényle;

De préférence on utilise un agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) dans laquelle :

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ peuvent être identiques ou différents, et représentent un atome
20 d'hydrogène ou un radical méthyle ;

n est un nombre entier compris entre 0 et 3 ;

R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

25 De manière encore plus préférentielle on utilise un agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) dans laquelle :

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ représentent un atome d'hydrogène ;

n est 1 ;

R_5 représente un radical méthyle.

30

L'agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) peut être utilisé dans une quantité qui varie de 0,05 à 10 équivalents pour 1 équivalent de phosphonate, un équivalent d'aldéhyde et un équivalent de base.

De préférence, la quantité d'agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) utilisée est de 0,1 à 5 équivalents pour 1 équivalent de phosphonate, et un équivalent de base.

De manière encore plus préférentielle, la quantité d'agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) utilisée est de 1 équivalent pour 1 équivalent de phosphonate, et un équivalent de base.

De préférence on utilise un phosphonate de formule (A) dans laquelle :

Y représente un radical CO_2R , et R représente un radical méthyle ;

10 R_6 et R_7 représentent un radical $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; et

R_8 représente un atome d'hydrogène.

Le dérivé carbonylé (B) utilisé pour la réaction peut être un aldéhyde ou une cétone. Les substituants R_9 et R_{10} sont bien entendu choisis de manière à ne pas perturber la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons. Une condition selon la règle de Cahn, Ingold et Prélog a été imposée, de façon à définir la sélectivité de l'oléfine (C). La règle de Cahn Ingold et Prélog est décrite par exemple dans le livre intitulé « Advanced Organic Chemistry » Reactions, Mechanisms, and Structure, third edition, Jerry March, John Wiley & sons, 1985 dont le contenu des pages 96 à 112 est incorporé par référence.

20

Le dérivé carbonylé (B) est choisi de préférence parmi les aldéhydes, ce qui correspond à R_{10} représentant un atome d'hydrogène. Les aldéhydes utilisés peuvent être suivant la nature du radical R_9 , aliphatiques, et comprendre éventuellement des insaturations éthyléniques, ou ils peuvent être aromatiques. Dans le cas où les aldéhydes utilisés sont aromatiques, ils peuvent comprendre d'éventuelles substitutions par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs.

25

Comme groupe électrodonneur, on peut citer les groupes alkyle en C1-C6, alcoxy en C1-C6, phényle le cas échéant substitué par un groupe alkyle ou alcoxy tel que défini précédemment.

30

Au sens de la présente invention, on entend par groupe électroattracteur un groupe tel que défini par H.C. BROWN dans le livre intitulé « Advanced Organic Chemistry » Reactions, Mechanisms, and Structure, third edition, Jerry March, John Wiley & sons,

De préférence, la quantité d'agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) utilisée est de 0,1 à 5 équivalents pour 1 équivalent de phosphonate, un équivalent d'aldéhyde et un équivalent de base.

De manière encore plus préférentielle, la quantité d'agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) utilisée est de 1 équivalent pour 1 équivalent de phosphonate, un équivalent d'aldéhyde et un équivalent de base, le tout étant mis en solution dans un solvant.

Le phosphonate utilisé pour la réaction peut être choisi parmi les phosphonates de formule (A) : dans laquelle,

Y représente CO_2R , avec R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl ayant de 1 à 12 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,

R_6 et R_7 représentent un radical $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, et R_8 représente un atome d'hydrogène.

De préférence on utilise un phosphonate de formule (A) dans laquelle :

Y représente un radical CO_2R , et R représente un radical méthyle ;

R_6 et R_7 représentent un radical $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; et R_8 représente un atome d'hydrogène.

Le dérivé carbonyle (B) utilisé pour la réaction peut être un aldéhyde ou une cétone. Les substituants R_9 et R_{10} sont bien entendu choisis de manière à ne pas perturber la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons. Une condition selon la règle de Cahn, Ingold et Prélog a été imposée, de façon à définir la sélectivité de l'oléfine (C). La règle de Cahn Ingold et

Prélog est décrite par exemple dans le livre intitulé « Advanced Organic Chemistry » Reactions, Mechanisms, and Structure, third edition, Jerry March, John Wiley & sons, 1985 dont le contenu des pages 96 à 112 est incorporé par référence.

Le dérivé carbonyle (B) est choisi de préférence parmi les aldéhydes, ce qui correspond à R_{10} représentant un atome d'hydrogène. Les aldéhydes utilisés peuvent être suivant la nature du radical R_9 , aliphatiques, et comprendre éventuellement des insaturations éthyléniques, ou ils peuvent être aromatiques. Dans le cas où les aldéhydes utilisés sont aromatiques, ils peuvent comprendre d'éventuelles substitutions par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs.

Comme groupe électrodonneur, on peut citer les groupes alkyle en C1-C6, alcoxy en C1-C6, phényle le cas échéant substitué par un groupe alkyle ou alcoxy tel que défini précédemment.

Au sens de la présente invention, on entend par groupe électroattracteur un groupe tel que défini par H.C. BROWN dans le livre intitulé « Advanced Organic Chemistry »

1985 dont le contenu des pages 243 et 244 est incorporé par référence. A titre représentatif des groupes électroattracteurs, on peut notamment citer :

- un atome d'halogène
- un groupe SO_2R avec R tel que défini précédemment
- 5 - un groupe CN ou NO_2

De préférence on utilise un aldéhyde aromatique.

10 Parmi les aldéhydes aliphatiques on peut citer le cyclohexane carboxaldéhyde (R_9 est un radical cyclohexyle).

Parmi les aldéhydes aromatiques on peut citer le benzaldéhyde (R_9 représente un radical phényle).

La base est choisie parmi :

- 15 - les amidures de type $\text{MNR}''\text{R}'''$ avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium, et R'', R''' étant choisis parmi des radicaux alkyles ou des radicaux de type alkylsilane, tel que le sel de potassium de l'hexaméthylidisilazane (KHMDs),
- les alcoolates de type MOR'' avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium, et R'' étant choisis parmi des radicaux alkyles, tel que le tertibutylate de potassium (tBuOK),
- 20 - les hydrures de type MH avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium,
- les carbonates de type M_2CO_3 ou MCO_3 , avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium, le potassium ou le césium, ou un alcalino-terreux tel que le calcium ou le barium,
- 25 - les hydroxydes d'alcalins ou d'alcalinoterreux tels que LiOH, NaOH, KOH, CsOH, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Ba}(\text{OH})_2$,
- des bases organiques comme par exemple la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU), la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (TMG), ou la 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) en combinaison avec des halogénures d'alcalin ou d'alcalinoterreux.
- 30

De préférence on utilise le sel de potassium de l'hexaméthylidisilazane (KHMDs) ou le tertibutylate de potassium (tBuOK).

Reactions, Mechanisms, and Structure, third edition, Jerry March, John Wiley & sons, 1985 dont le contenu des pages 243 et 244 est incorporé par référence. A titre représentatif des groupes électroattracteurs, on peut notamment citer :

- un atome d'halogène
- 5 - un groupe SO_2R avec R tel que défini précédemment
- un groupe CN ou NO_2

De préférence on utilise un aldéhyde aromatique.

Parmi les aldéhydes aliphatiques on peut citer le cyclohexane carboxaldéhyde (R_9 est un radical cyclohexyle) ou un aldéhyde aliphatique dans lequel R_9 est le $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$.

- 10 Parmi les aldéhydes aromatiques on peut citer le benzaldéhyde (R_9 représente un radical phényle), ou un aldéhyde caractérisé en ce que le radical R_9 utilisé est aromatique et comprend éventuellement une ou plusieurs substitutions par des groupements alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou des atomes d'halogène.

La base est choisie parmi :

- 15 - les amidures de type $\text{MNR}''\text{R}'''$ avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium, et R'', R''' étant choisis parmi des radicaux alkyles ou des radicaux de type alkylsilane, tel que le sel de potassium de l'hexaméthylidisilazane (KHMDs),
- les alcoolates de type MOR'' avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium, et R'' étant choisis parmi des radicaux alkyles, tel que le tertibutylate de
- 20 potassium (tBuOK),
- les hydrures de type MH avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium,
- les carbonates de type M_2CO_3 ou MCO_3 , avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium, le potassium ou le césium, ou un alcalino-terreux tel que le calcium ou le
- 25 barium,
- les hydroxydes d'alcalins ou d'alcalino-terreux tels que LiOH , NaOH , KOH , CsOH , $\text{Mg}(\text{OH})_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Ba}(\text{OH})_2$,
- des bases organiques comme par exemple la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU), la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (TMG), ou la 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
- 30 (DABCO) en combinaison avec des halogénures d'alcalin ou d'alcalino-terreux.

De préférence on utilise le sel de potassium de l'hexaméthylidisilazane (KHMDs) ou le tertibutylate de potassium (tBuOK).

Le solvant utilisé est un solvant organique. De préférence on utilise un solvant polaire. De manière encore plus préférentielle on utilise un solvant étheré comme le THF ou le méthylterbutylether (MTBE).

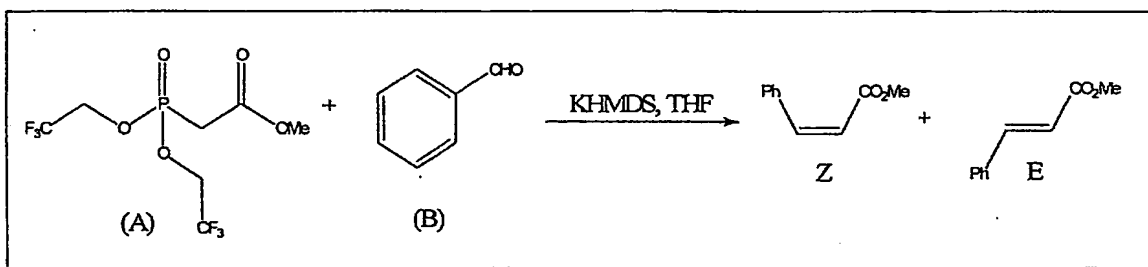
La quantité de solvant utilisée est généralement comprise entre 0,1 et 20ml par mmol de phosphonate.

L'amélioration de la sélectivité de la réaction en présence de l'agent séquestrant de l'invention est observée quelque soit la température. On peut ainsi mettre en œuvre le procédé de l'invention à une température de 0°C. Cependant on préfère mettre en œuvre le procédé de l'invention à une température inférieure ou égale à -20°C, et de manière encore plus préférentielle à une température inférieure ou égale à -50°C.

A titre indicatif, la réaction est effectuée de façon générale à une température supérieure à -100°C.

D'autres aspects et avantages des procédés objets de l'invention apparaîtront à la lumière des exemples qui sont présentés ci-dessous à titre illustratif et nullement limitatif.

Exemple 1 : Mise en évidence de l'effet de l'agent séquestrant TDA-1 et comparaison avec la 18-couronne-6 à -78°C



Dans cet exemple le phosphonate utilisé correspond à un phosphonate de formule (A) dans laquelle :

- Y représente un radical CO_2R avec R représentant un radical méthyle,
- R_6 et R_7 représentent un radical $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; et
- R_8 représente un atome d'hydrogène.

Le composé carbonylé (B) utilisé est le benzaldéhyde.

La base utilisée est l'hexaméthylidisilazane de potassium (KHMDs) en solution dans le toluène à 0,5M.

Le solvant utilisé est le THF.

5

L'agent séquestrant de l'invention utilisé appelé TDA-1 correspond à un agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) dans laquelle :

R_1, R_2, R_3, R_4 représentent un atome d'hydrogène ;

n est 1 ;

10

R_5 représente un radical méthyle.

Mode opératoire :

Dans un monocol de 100ml sont introduits 1mmol de phosphonate, 1,1mmol de TDA-1 ou 5mmol de 18-couronne-6 et 20ml de THF anhydre. Le mélange est ensuite
15 refroidi à l'aide d'un bain de carboglace et d'acétone. Après trente minutes d'agitation à -78°C , 2ml d'une solution 0,5M de KHMDs dans le toluène est additionnée au goutte à goutte. Après trente minutes d'agitation supplémentaire, 1,1 mmole de benzaldéhyde est ajoutée.

Après environ 2h à -78°C , la réaction est stoppée par l'addition d'une solution saturée
20 de chlorure d'ammonium et le mélange est extrait au toluène.

Le mélange est analysé par chromatographie gazeuse à l'aide d'un appareil Varian Star 3400CX. La colonne utilisée est une DB1 125-1034 de chez J&W Scientific (longueur : 30 m, diamètre interne : 0,53mm et épaisseur de film de $3\mu\text{m}$). La
25 température initiale de la colonne est de 100°C et la montée en température de 7°C par minute. Dans ces conditions, les temps de rétention des différents composés sont les suivants :

Benzaldéhyde : 4,5 minutes

Phosphonate : 5,9 minutes

30

Isomère Z : 10,2 minutes

Isomère E : 11,6 minutes

On définit le facteur de diastéréosélectivité S ($S=Z/(Z+E)$ en %) par le rapport surface de la quantité d'isomère Z sur la somme des isomères Z et E formés.

Les isomères Z et E sont définis dans le schéma réactionnel encadré page précédente.

Dans le cas présent, le rôle de l'additif est d'améliorer la sélectivité en isomère Z .

5

On définit également la conversion ($Conv=(Z+E)/(Z+E+phosphonate)$ en %) par le rapport surface de la quantité d'oléfine formée sur la somme des quantités d'oléfine formée et de phosphonate résiduel.

- 10 On compare dans le tableau I les diastéréosélectivités obtenues, sans ajout d'agent séquestrant, avec ajout d'agent séquestrant de l'invention et avec ajout de 18-couronne-6, à -78°C .

Tableau I

Additif	Conv (%)	S(%)
aucun	99	92
18-C-6	93	98
TDA-1	94	98

15

Les résultats obtenus montrent l'effet de l'agent séquestrant sur la diastéréosélectivité S exprimée en %.

Une diastéréosélectivité de 98% identique à celle observée avec la 18-couronne-6 est obtenue avec l'agent séquestrant de l'invention appelé TDA-1 à -78°C . . On note l'effet

- 20 de la TDA-1 puisque la sélectivité est de 92% seulement sans additif.

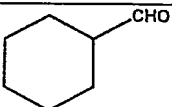
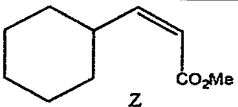
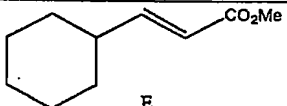
Exemple 2 : Evaluation des conditions de l'exemple 1 (THF, KHMDS, TDA-1, -78°C) avec le cyclohexanecarboxaldéhyde

- 25 Dans cet exemple on reprend le mode opératoire de l'exemple 1 et on fait varier la nature de l'aldéhyde utilisé. Le benzaldéhyde est remplacé par le cyclohexanecarboxaldéhyde (R_9 représente un radical cyclohexyle). La température est maintenue pendant environ 4h à -78°C avant de laisser le système revenir à

température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel est ensuite traité par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait au toluène.

Comme dans l'exemple 1, le mélange est analysé par chromatographie gazeuse à l'aide d'un appareil Varian Star 3400CX. La colonne utilisée est une DB1 125-1034 de chez J&W Scientific (longueur : 30 m, diamètre interne : 0,53mm et épaisseur de film de 3 μ m). La température initiale de la colonne est de 100°C et la montée en température de 7°C par minute. Dans ces conditions, les temps de rétention (t_R) des différents composés sont les suivants :

Tableau II

Composé	t_R (min)
	4,3
 Z	8,9
 E	10,6

Les sélectivités obtenues avec la TDA-1 et la 18-couronne-6 sont indiquées dans le tableau III

Tableau III

	Cyclohexanecarboxaldehyde	
	e	
Additif	Conv(%)	S(%)
18-C-6	78	81
TDA-1	100	81

Nous constatons que des sélectivités identiques sont obtenues avec la TDA-1 et la 18-couronne-6.

Exemple 3 : Effet de la concentration dans les conditions de l'exemple 1 (THF, KHMDS TDA-1, -78°C benzaldéhyde)

- 5 On reprend le mode opératoire de l'exemple 1 avec la TDA-1 et on réalise plusieurs essais en diminuant la quantité de THF utilisée.

Les essais sont réalisés avec respectivement 20ml de THF (volume de l'exemple 1), 4 ml de THF, 2 ml de THF et sans THF. Cela correspond à des concentrations en phosphonate de 0,05M, 0,15M, 0,21M et 0,41M.

- 10 Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau IV ci-dessous.

Tableau IV

C (M)	Conv (%)	S (%)
0,05	97	98
0,15	100	98
0,21	100	98
0,41	76	77

- 15 Les résultats obtenus montrent que la concentration n'affecte pas la sélectivité dans la gamme 0,05-0,21M.

A 0,41M, le toluène de la solution de KHMDS est le solvant de la réaction. La transformation est bien plus lente et bien moins sélective.

Ceci montre l'influence du solvant sur la diastéréosélectivité de la réaction.

20

Exemple 4 : Utilisation du tertiobutylate de potassium comme base dans les conditions de l'exemple 1 (THF, TDA-1, -78°C)

- 25 Mode opératoire :

Dans un monocol de 100ml sont introduits 1,05mmol de tBuOK, 1,1mmol de TDA-1 et 20ml de THF anhydre. La solution est agitée pendant trente minutes à température ambiante. Le mélange est ensuite refroidi à l'aide d'un bain de carboglace

et d'acétone. Après trente minutes d'agitation à -78°C , 1mmol de phosphonate est additionnée au goutte à goutte. Après trente minutes d'agitation supplémentaire, 1,1 mmole d'aldéhyde est ajoutée.

La température est maintenue pendant environ 4h à -78°C avant de laisser le système revenir à température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel est ensuite traité

par l'addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait au toluène.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Tableau V

Aldéhyde	Conv (%)	S (%)
Benzaldéhyde	100	98
Cyclohexanecarboxaldéhyde	100	82

Les résultats obtenus montrent que les sélectivités en isomères Z obtenues avec tBuOK sont très voisines des sélectivités obtenues avec KHMDS pour les deux aldéhydes testés (cf exemple 1 et 2).

Exemple 5 : Effet de la concentration dans les conditions de l'exemple 4 (Benzaldéhyde, THF, tBuOK, TDA-1, -78°C)

On reprend le mode opératoire de l'exemple 4 avec le benzaldéhyde et on réalise plusieurs essais en diminuant la quantité de THF utilisé.. Les essais sont réalisés avec respectivement 20ml de THF (volume de l'exemple 4), 4 ml de THF, 2 ml de THF et 1ml de THF. Cela correspond à des concentrations en phosphonate de 0,05M, 0,21M, 0,37M et 0,60M.

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau VI ci-dessous.

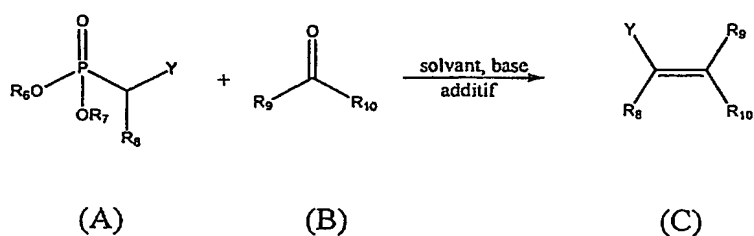
Tableau VI

C (M)	Conv (%)	S (%)
0,05	84	98
0,21	91	96
0,37	99	94
0,60	99	94

Revendications

5

1- Procédé de préparation diastéréosélectif d'oléfines (C) par la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons consistant à faire réagir à basse température un phosphonate (A) sur un dérivé carbonylé (B) en présence d'une base dans un solvant approprié,



10

dans laquelle les composés (A) (B) et (C) sont tels que :

Y représente un groupe électroattracteur choisi parmi :

15

- CO₂R
- CN,
- C(O)R,
- SR,
- S(O)R,
- S(O)₂R,
- C(O)NRR',
- N=CRR',
- P(O)OROR'

20

avec R et R' tels que définis ci-dessous,

R₆, R₇, pris indépendamment peuvent être identiques ou différents et représentent :

25

- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- un radical cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique, ayant de 4 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes;

- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique éventuellement substitué par des hétéroatomes dans la partie aliphatique et/ou la partie cyclique ;

R_{10} , R et R' pris indépendamment peuvent être identiques ou différents et représentent :

- 5 - un atome d'hydrogène ;
- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- un radical cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique, ayant de 4 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- 10 - un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique éventuellement substitué par des hétéroatomes dans la partie aliphatique et/ou la partie cyclique ;

- 15 R_6 , R_7 , R et R' peuvent également être pris ensembles pour former un cycle saturé, insaturé ou aromatique comprenant éventuellement des hétéroatomes ;

R_8 représente un radical choisi parmi :

- R ,
 - un atome d'halogène,
 - 20 -OR,
 - NRR',
- avec R et R' tels que définis ci-dessus,

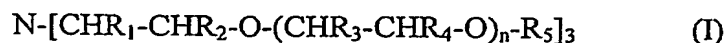
R_9 représente un radical choisi parmi :

- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- 25 - un radical cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique, ayant de 4 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué par des hétéroatomes ;
- un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique éventuellement substitué par des hétéroatomes dans la
- 30 partie aliphatique et/ou la partie cyclique ;

avec la condition que R_9 soit prioritaire par rapport à R_{10} selon les règles de Cahn Ingold et Prelog,

caractérisé en ce qu'on ajoute dans le milieu réactionnel dans une quantité efficace pour augmenter la diastéréosélectivité de l'oléfine (C) un agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) :

5



dans laquelle,

n est un nombre entier compris entre 0 et 10 ;

10 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ peuvent être identiques ou différents, et représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, un radical phényle ou un radical de formule $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\Phi$, ou $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}-\Phi-$, avec m étant un nombre entier compris entre 1 et 12 et Φ étant un radical
15 phényle;

2- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine est choisi parmi les tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) dans laquelle :

20 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ peuvent être identiques ou différents, et représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

n est un nombre entier compris entre 0 et 3 ; et

R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

25

3- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'agent séquestrant tris-(polyoxaalkyl)-amine est la tris-(polyoxaalkyl)-amine de formule (I) dans laquelle :

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ représentent un atome d'hydrogène ;

n est 1 ; et

30 R_5 représente un radical méthyle.

4- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la quantité d'agent séquestrant tris-(oxaalkyl)-amine de formule (I) utilisée est comprise

entre 0,2 à 5 équivalents pour 1 équivalent de phosphonate, un équivalent d'aldéhyde et un équivalent de base.

- 5- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la
 5 quantité d'agent séquestrant tris-(oxaalkyl)-amine de formule (I) utilisée est de 1 équivalent d'agent séquestrant tris-(oxaalkyl)-amine de formule (I) pour 1 équivalent de phosphonate, un équivalent d'aldéhyde et un équivalent de base, le tout étant mis en solution dans le solvant.
- 10 6- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le phosphonate utilisé pour la réaction est choisi parmi les phosphonates de formule (A) : dans laquelle,
 Y représente CO_2R , avec R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl ayant de 1 à 12 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
 15 R_6 et R_7 représentent un radical $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, et R_8 représente un atome d'hydrogène.
- 7- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le phosphonate utilisé pour la réaction est choisi parmi les phosphonates de formule (A) :
 20 dans laquelle,
 Y représente CO_2R , avec R représente un radical méthyle,
 R_6 et R_7 représentent un radical $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, et R_8 représente un atome d'hydrogène.
- 25 8- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le dérivé carbonyle utilisé pour la réaction est choisi de préférence parmi les aldéhydes, c'est à dire R_{10} représente un atome d'hydrogène.
- 9- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'aldéhyde utilisé est tel que R_9
 30 est un radical aliphatique, et comprend éventuellement des insaturations éthyléniques.
- 10- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le radical R_9 est choisi parmi le $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$ ou le cyclohexyle.

entre 0,05 à 10 équivalents pour 1 équivalent de phosphonate, un équivalent d'aldéhyde et un équivalent de base.

5- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la
 5 quantité d'agent séquestrant tris-(oxaalkyl)-amine de formule (I) utilisée est de 1 équivalent d'agent séquestrant tris-(oxaalkyl)-amine de formule (I) pour 1 équivalent de phosphonate, un équivalent d'aldéhyde et un équivalent de base, le tout étant mis en solution dans le solvant.

10 6- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le phosphonate utilisé pour la réaction est choisi parmi les phosphonates de formule (A) : dans laquelle,

Y représente CO_2R , avec R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl ayant de 1 à 12 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,

15 R_6 et R_7 représentent un radical $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, et
 R_8 représente un atome d'hydrogène.

7- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le phosphonate utilisé pour la réaction est choisi parmi les phosphonates de formule (A) :
 20 dans laquelle,

Y représente CO_2R , avec R représente un radical méthyle,

R_6 et R_7 représentent un radical $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, et

R_8 représente un atome d'hydrogène.

25 8- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le dérivé carbonyle utilisé pour la réaction est choisi de préférence parmi les aldéhydes, c'est à dire R_{10} représente un atome d'hydrogène.

9- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'aldéhyde utilisé est tel que R_9
 30 est un radical aliphatique, et comprend éventuellement des insaturations éthyléniques.

10- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le radical R_9 est choisi parmi le $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$ ou le cyclohexyle.

11- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le radical R_9 utilisé est aromatique et comprend éventuellement une ou plusieurs substitutions par des groupements alkoxy ayant de 1 à ... (à compléter) atomes de carbone ou des atomes d'halogène.

12- Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le radical R_9 est un radical phényle.

13- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce la base utilisée est choisie parmi :

- les amidures de type $MNR''R'''$ avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium, et R'', R''' étant choisis parmi des radicaux alkyles ou des radicaux de type alkylsilane,
- les alcoolates de type MOR'' avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium, et R'' étant choisis parmi des radicaux alkyles,
- les hydrures de type MH avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium,
- les carbonates de type M_2CO_3 , avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium, le potassium ou le césium, ou un alcalino-terreux tel que le calcium ou le barium,
- les hydroxydes d'alcalins ou d'alcalinoterreux tels que $LiOH$, $NaOH$, KOH , $CsOH$, $Mg(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, $Ba(OH)_2$, ou
- des bases organiques comme par exemple la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU), la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (TMG), ou la 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) en combinaison avec des halogénures d'alcalin ou d'alcalinoterreux.

14- Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce la base utilisée est choisie parmi le sel de potassium de l'hexaméthylidisilazane (KHMDs) ou le tertibutylate de potassium (tBuOK).

15- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce le solvant utilisé est un solvant polaire.

11- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le radical R_9 utilisé est aromatique et comprend éventuellement une ou plusieurs substitutions par des groupements alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou des atomes d'halogène.

5

12- Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le radical R_9 est un radical phényle.

13- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce la base utilisée est choisie parmi :

10

- les amidures de type $MNR''R'''$ avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium, et R'', R''' étant choisis parmi des radicaux alkyles ou des radicaux de type alkylsilane,

15

- les alcoolates de type MOR'' avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium, et R'' étant choisis parmi des radicaux alkyles,

- les hydrures de type MH avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium ou le potassium,

- les carbonates de type M_2CO_3 , avec M un métal alcalin tel que le lithium, le sodium, le potassium ou le césium, ou un alcalino-terreux tel que le calcium ou le barium,

20

- les hydroxydes d'alcalins ou d'alcalinoterreux tels que $LiOH$, $NaOH$, KOH , $CsOH$, $Mg(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, $Ba(OH)_2$, ou

- des bases organiques comme par exemple la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU), la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (TMG), ou la 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) en combinaison avec des halogénures d'alcalin ou d'alcalinoterreux.

25

14- Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce la base utilisée est choisie parmi le sel de potassium de l'hexaméthylidisilazane (KHMDs) ou le tertibutylate de potassium (tBuOK).

30

15- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce le solvant utilisé est un solvant polaire.

16- Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le solvant utilisé est choisi parmi les solvants étherés.

17- Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que le solvant utilisé est choisi
5 parmi le tétrahydrofuranne (THF), ou le méthylterbutylether (MTBE).

18- Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 17, caractérisé en ce que la quantité de solvant utilisée est comprise entre 0,1 et 20 ml par mmol de phosphonate (A).

10 19- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que la température est maintenue à une température inférieure ou égale à 0°C.

20- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, caractérisé en ce que la température est maintenue à une température inférieure ou égale à -20°C.

15

21- Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que la température est maintenue à une température inférieure ou égale à -50°C.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		R 02129 / IA	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 11731 / IA	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
PROCÉDE DE PRÉPARATION DIASTEREOSELECTIF D'OLEFINES PAR LA RÉACTION D'HORNER-WADSWORTH-EMMONS COMPRENANT UN AJOUT D'UN AGENT SEQUESTRENT TRIS-(POLYOXAALKYL)-AMINE			
LE(S) DEMANDEUR(S) : RHODIA CONSUMER SPECIALTIES LTD Oak House Reeds Crescent WATFORD WD24 4QP Royaume-Uni			
DESIGNÉ(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		TOUCHARD	
Prénoms		François	
Adresse	Rue	6, rue des Muriers	
	Code postal et ville	69100	VILLEURBANNE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BUISINE	
Prénoms		Olivier	
Adresse	Rue	77, rue Parmentier	
	Code postal et ville	69007	LYON
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LE GUYADER	
Prénoms		Frédéric	
Adresse	Rue	30, rue du Rhône	
	Code postal et ville	69007	LYON
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Aubervilliers, le 11 Décembre 2002			
Isabelle ANDRIEU			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260895

Vos références pour ce dossier (facultatif)		R 02129 / IA	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 11731 / IA	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
PROCÉDE DE PRÉPARATION DIASTEREOSELECTIF D'OLEFINES PAR LA REACTION D'HORNER-WADSWORTH-EMMONS COMPRENANT UN AJOUT D'UN AGENT SEQUESTRENT TRIS-(POLYOXAALKYL)-AMINE			
LE(S) DEMANDEUR(S) : RHODIA CONSUMER SPECIALTIES LTD Oak House Reeds Crescent WATFORD WD24 4QP Royaume-Uni			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		SCHLAMA	
Prénoms		Thierry	
Adresse	Rue	20, Chemin de Parsonge	
	Code postal et ville	69570	DARDILLY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		MANFRE	
Prénoms		Franco	
Adresse	Rue	68, Chemin du Rafour	
	Code postal et ville	69130	ECULLY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Aubervilliers, le 11 Décembre 2002			
Isabelle ANDRIEU			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.